

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929-1930 N° 46

PHOSPHORIDES CUTANÉES

(Contribution expérimentale à l'étude de cette affection)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 25 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean CAPDEVIELLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 19 Septembre 1904 à BORDEAUX (Gironde)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1929

PHOSPHORIDES CUTANÉES

(Contribution expérimentale à l'étude de cette affection)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545316_0102

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1929-1930 N° 46

PHOSPHORIDES CUTANÉES

(Contribution expérimentale à l'étude de cette affection)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 25 Novembre 1929

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean CAPDEVIELLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 19 Septembre 1904 à BORDEAUX (Gironde)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1929

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BARRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MAZEL	CHEVALLIER	MARTIN (Joseph)
TRILLAT	SANTY	DUMAS	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DUFOURT	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (André)	DEVIC	GATE
ROCHAIX	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE	BERNHEIM
RHENTER	NOEL	MANCEAU	DECHAUME
			POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. NICOLAS, président ; MOREL, assesseur ;
MAZEL et GATE, agrégés.



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance émue pour leur grande bonté et leur dévouement de tous les instants.

A MA FEMME

En gage de mon profond et inaltérable amour.

A MES BEAUX-PARENTS

En gage de profonde affection,

A MON BEAU-FRÈRE

A MES ONCLES ET TANTES

A MES COUSINS ET COUSINES

A MM. LES DOCTEURS ROQUES, CHAPERT

A MES AMIS

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES
DES FACULTÉS DE MÉDECINE DE BORDEAUX ET DE LYON

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROUSSET

Ancien interne des Hôpitaux

Ses conseils nous furent des plus
précieux, nous l'en remercions bien
sincèrement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREL

Professeur de Chimie

En remerciement pour sa grande
bienveillancce et son aide précieuse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. GATE
Médecin des Hôpitaux, Professeur agrégé

Qui m'a inspiré cette thèse et l'a dirigée. Si ce travail a quelque valeur, le mérite doit lui en revenir.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. NICOLAS

Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

En remerciement pour le grand hon-
neur qu'il m'a fait en acceptant de
présider cette thèse.

PHOSPHORIDES CUTANÉES

(Contribution expérimentale à l'étude de cette affection)

Introduction

MM. J. Nicolas, J. Gaté et leur élève Rousset, ont décrit récemment, sous le nom de « Phosphorides Cutanées », une dermite professionnelle nouvelle due à l'action des vapeurs de *sesquisulfure de phosphore*, produit utilisé dans la fabrication des nouvelles allumettes. La question a déjà fait l'objet d'une présentation de malades à la Séance inaugurale de la Filiale Lyonnaise de la Société Française de Dermatologie, le 27 janvier 1929, et d'une communication au IV^e Congrès des Maladies professionnelles.

A l'occasion du remarquable travail de MM. Nicolas, Gaté et Rousset, paru dans les *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* de septembre 1929 et intitulé « Phosphorides Cutanées », nous nous proposons de reprendre l'étude de la question en insistant, tout particulièrement, sur les expérimentations faites chez l'animal, nos recherches personnelles ayant eu pour but la reproduction expérimentale chez différents animaux (lapins, cheval, cobayes), des lésions cutanées observées et reproduites chez l'homme.

CHAPITRE PREMIER

Etude chimique et préparation du sesquisulfure de phosphore

Avant toute autre chose, nous allons donner, rapidement, quelques notions sur le sesquisulfure de phosphore, produit dont la manipulation a provoqué la dermite, qui fait l'objet de notre travail.

Le sesquisulfure de phosphore a été découvert, et étudié pour la première fois par LEMOINE, en 1864. C'est un corps solide jaune pâle. Son point de fusion est aux environs de 142 degrés, d'après LEMOINE ; HAMME le place aux environs de 166 degrés. Il s'évapore entre 410 et 420 degrés. Il est très soluble dans le sulfure de carbone, dans le protochlorure et dans le chlorosulfure de phosphore.

L'alcool et l'éther le décomposent en le dissolvant ; le chlore et le brome secs le décomposent également. La réaction est très vive et se produit même en présence d'eau ; il se forme alors de l'acide sulfurique. L'iode est sans action ; le soufre le transforme vers

200 degrés en trisulfure de phosphore. Le phosphore, à son contact, se liquéfie.

Ni l'eau ni l'air ne l'attaquent à la température ordinaire.

Chauffé à l'air, il s'oxyde à 50 degrés et s'enflamme à 100 degrés. Dans un courant d'anhydride carbonique, il s'altère rapidement si l'on dépasse la température de 100 degrés : il se forme du phosphore rouge.

La potasse, la soude et les sulfures alcalins l'attaquent et le décomposent à la température ordinaire. Il se dégage de l'hydrogène et de l'hydrogène phosphoré ; il y a de plus production de sulfoxyphosphites alcalins.

Sa préparation peut se faire au laboratoire de différentes manières. LEMOINE le prépare en faisant agir du phosphore rouge en léger excès sur du soufre pulvérisé : on prend une grande cornue en grès dans laquelle on fait un mélange de phosphore et de soufre bien secs ; on chauffe au bain de sable ; au bout d'un certain temps, une vive projection se produit ; l'opération est alors terminée. Il suffit d'attendre le refroidissement de la cornue et d'en retirer le sesquisulfure qui se présente sous l'aspect d'un culot jaunâtre. Pour avoir un produit tout à fait pur, il faut par la suite dissoudre ce sesquisulfure dans du sulfure de carbone : le sesquisulfure de phosphore dissout, abandonne ainsi le phosphore rouge qu'il pouvait encore contenir et peut être retiré aisément par évaporation.

Il faut remarquer qu'il y a une nécessité absolue à

employer du phosphore et du soufre bien secs ; la projection qui se produit, et qui est déjà vive, le serait encore davantage si ces deux métalloïdes étaient imprégnés d'eau, constituant alors un danger pour le matériel et les opérateurs.

Ce mode de préparation n'est pas, comme nous l'avons dit, le seul. LEMOINE, lui-même, en a donné un second : il suffit de chauffer à plus de 100 degrés le sulfure liquide de P^4S .

ISAMBERT prépare le sesquisulfure de phosphore directement en partant du phosphore blanc.

BESSON le prépare, enfin, en traitant par le gaz hydrogène phosphoré les oxychlorures $SOCl^2$ et $S^2O^5Cl^2$.

La préparation industrielle du sesquisulfure de phosphore serait très intéressante à étudier, mais nous n'avons pu nous procurer de renseignements suffisamment précis pour aborder ce sujet. Nous avons d'ailleurs constaté que les malades, dont on lira plus loin les observations, n'étaient pas employés à la fabrication du produit, mais, seulement, à sa manutention et en particulier à son emballage et à son pesage.

Le sesquisulfure de phosphore, une fois préparé, est disposé sur les rayons d'un séchoir dans un local non chauffé. Des ouvriers jettent, au moyen de pelles en bois (pour éviter les incendies), ce sesquisulfure dans un conduit menant à un « moulin » qui le broie en une poudre très fine. A sa sortie du moulin, le sesquisulfure est recueilli dans des bidons qui doivent peser, une fois pleins, 5 kgs. Une machine spéciale le

tasse dans ces bidons. A ce moment s'effectue le pesage au cours duquel les ouvriers qui y sont préposés font, à la main, un dernier tassement : les ouvriers effectuent, paraît-il, ce tassement en prenant le récipient à deux mains, en se pliant en deux et en le laissant retomber brusquement sur le sol.

CHAPITRE II

Etude clinique

Les deux malades, dont nous allons rapporter les observations, s'ils ont été les plus gravement atteints, n'ont pas pourtant été les seuls. Les accidents cutanés ne sont, paraît-il, pas rares dans leur profession ; ils se bornent, le plus souvent, à une atteinte des mains, des avant-bras et des conjonctives. Ces accidents n'avaient pas, jusqu'au mois d'octobre 1928, revêtu une allure assez grave pour nécessiter l'entrée d'un malade à l'hôpital, ils étaient soignés et rapidement guéris à l'infirmerie de l'usine. Ceci explique pourquoi ces lésions n'avaient encore jamais été décrites.

Passons aux deux malades plus gravement atteints dont les observations détaillées ont pu être prises.

OBSERVATION I

(Service de M. le Docteur GATÉ)

M... Ahmed, âgé de 42 ans, entre le 9 octobre 1928 dans le service hospitalier de dermato-syphiligraphie des Chazeaux,

envoyé par son médecin pour « une éruption érythémateuse tenace par vapeur de sesquisulfure de phosphore ».

Il s'agit d'un indigène de l'Afrique du Nord, venu depuis un mois seulement, dans la métropole. Son interrogatoire est difficile et doit se faire par l'intermédiaire d'un interprète.

Il n'a aucun passé pathologique et n'a jamais présenté aucune maladie de peau.

Il travaillait en dernier lieu dans une usine de produits chimiques où il était employé à mettre en bidons et à peser du sesquisulfure de phosphore.

Après quelques jours de travail, le 4 octobre, il présente, brusquement, sur le dos des mains et sur les avant-bras une éruption érythémateuse presque immédiatement desquamante qui s'étend en vingt-quatre heures à tout le corps tout en restant plus intense aux régions d'abord atteintes.

Le diagnostic porté est celui d'érythrodermie d'origine professionnelle : en effet, l'affection est apparue après quarante-huit heures seulement de travail, elle a débuté et elle reste prédominante aux mains et aux avant-bras qui sont toujours en contact avec le produit puisque le malade travaille les manches relevées; enfin, il déclare que les ouvriers qui tiennent son emploi, ne tardent pas à présenter la même affection, mais localisée aux mains.

A l'entrée : on constate que toute la surface du corps est très rouge et présente une desquamation qui, suivant les régions est fine et furfuracée ou, au contraire, se fait par lambeaux d'étendue variable. Dans les régions habituellement humides : plis de l'aîne, aisselles et même plis des coudes, le derme est à nu, la desquamation est plus intense et se fait par larges lambeaux épais et plissés qui pourraient bien être des plafonds de bulles, mais on ne peut avoir d'indications sur ce dernier point.

Sur les mains, entre les doigts et sur les avant-bras, la desquamation est également intense mais laisse un épiderme qui semble normal et seulement érythémateux. La température est normale. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine. Le malade ne se plaint de rien si ce n'est d'une sensation intense de prurit.

L'examen des divers appareils est négatif. Il aurait présenté

en même temps que son affection cutanée a commencé une conjonctivite intense dont on ne trouve plus aucune trace.

Il est traité par la pâte à l'oxyde de zinc et les bains d'amidon et il quitte le service au bout d'une douzaine de jours ne conservant plus qu'un léger érythème, mais, ayant pendant toute son hospitalisation desquamé abondamment.

OBSERVATION II

(Service de M. le Professeur NICOLAS)

M... Thomas, manoeuvre espagnol, âgé de 38 ans, est vu le 7 janvier 1929, au service de porte à l'hôpital de l'Antiquaille, où il se présentait pour une affection cutanée; l'interne, frappé par l'odeur de phosphore qu'il répandait, s'enquit de l'usine où il travaillait et le fit entrer à la Clinique dermatologique, salle Gailleton.

Ce malade faisait le même travail que le précédent, avec la seule différence qu'il ne remplissait pas les boîtes et ne faisait que les peser. Il dit qu'il les secouait pour tasser la poudre. Dans cet acte, il appuyait le récipient sur son abdomen et sur ses cuisses. Le local dans lequel il travaillait n'était pas trop chaud et il ne transpirait pas. Il était employé dans cette usine depuis une quinzaine de jours. Il n'avait jamais travaillé dans l'industrie chimique avant et c'était le premier emploi industriel qu'il tenait, venant d'être libéré de l'armée.

Dès le premier jour qu'il fut affecté à ce service, le 29 décembre, il présente une conjonctivite avec photophobie qui dura deux jours. En même temps, il eut la sensation d'avoir continuellement la gorge sèche. Il put se reposer pendant la période des fêtes du Jour de l'An et lorsqu'il reprit son travail tout était rentré dans l'ordre.

Le 4 janvier, la conjonctivite reparut et le lendemain, il présenta une éruption d'éléments érythémateux qui siégeaient sur les mains et les deux avant-bras. Il alla à l'infirmerie de l'usine où on lui donna une pommade à l'oxyde de zinc dont il fit une application le soir même.

Le dimanche 6 janvier, il se réveilla, l'éruption s'étant

généralisée à tout le corps. Il eut la sensation de gorge sèche et une tendance syncopale qui l'obligea à garder le lit. Il était très altéré. Il aurait eu de la fièvre mais, n'a pas pris sa température (le malade qui a servi aux colonies dans la Légion étrangère connaît bien les sensations provoquées par l'hyperthermie, ayant eu le paludisme). Il avait une impression très pénible de brûlure généralisée à tout le corps. Ses vêtements se collaient à la peau et le faisaient énormément souffrir.

La conjonctivite disparaît dans la journée. La soif est intense : du dimanche matin au lundi matin, il boit au moins dix litres d'eau.

Le lundi matin 7 janvier, il constate que les quelques bulles apparues la veille se sont généralisées à tout le corps et que, par places, elles ont crevé, laissant des ulcérations très douloureuses. La souffrance étant très vive, il se décide à se faire hospitaliser.

A l'entrée. — Dans l'après-midi du lundi, l'aspect général de l'éruption est celui d'un eczéma séborrhéique impétiginisé, étendu à tout le corps.

Le lendemain, l'éruption a conservé les mêmes caractères. Elle s'étend à tout le corps, face comprise. La région anale seule n'est pas atteinte.

C'est sur un fond érythémateux une dermite pustuleuse, à éléments de taille très variable depuis la tête d'épingle en fer jusqu'à la grosseur d'une noix. Cette épidermite est formée de vésicules pustuleuses et hémorragiques, elle est eczéma-toïde en d'autres endroits. Il y a de petits soulèvements épidermiques même dans les régions qui paraissent seulement érythémateuses. Il semble s'agir d'une exsudation sous-cornéenne qui décolle l'épiderme et qui est suppurée d'emblée.

Le maximum de l'éruption s'observe aux plis des coudes, sur l'abdomen et sur les cuisses.

Aux plis des coudes, les phlyctènes ont crevé laissant le derme à nu. Sur l'abdomen, les vésicules, de taille plus petite, sont presque confluentes. Sur les cuisses elles atteignent leur maximum de grosseur et tranchent sur des téguments de teinte violacée, d'aspect nécrotique et gangréneux. C'est, en effet, une véritable nécrose épidermique qu'on observe par

place, surtout sur la face externe des cuisses et au niveau des régions trochantériennes et coxales. On put se demander à ce moment-là jusqu'à quelle profondeur ce processus nécrotique allait s'étendre.

Les muqueuses génitales sont tuméfiées. Il existe un phimosis serré qui laisse sourdre un peu de pus. Le malade est apyrétique, il a moins soif, mais souffre toujours beaucoup d'une sensation de brûlure étendue à tout le corps.

Le pus des pustules est jaune, bien lié. La cytologie y montre des polynucléaires et des mononucléaires en nombre à peu près égal, non déformés.

Il n'y a pas d'éosinophiles, pas de microbes apparents.

L'ensemencement de ce pus sur les milieux ordinaires liquides et solides laisse ceux-ci stériles.

8 janvier. — Le lendemain, toutes les vésicules ont disparu après un badigeonnage au liniment oléo-calcaire stovaïne pratiqué la veille. La desquamation commence, les squames ont un aspect gras tout d'abord.

L'odeur est restée ce qu'elle était le premier jour : fortement alliagée. C'est celle d'un paquet d'allumettes. Pourtant, le malade n'est pas venu avec ses vêtements de travail et on lui a donné dans le service d'autres vêtements qui lui ont permis de se changer complètement.

La sensation de brûlure s'est atténuée.

On prélève à ce moment-là des squames pour les recherches chimiques.

Examiné dans la chambre noire, le malade n'est pas phosphorescent. En lumière de Wood, les téguments apparaissent d'une teinte vert clair rappelant l'aspect des écrans au platino-cyanure de baryum de la radioscopie.

Depuis la veille, il a uriné un litre. L'analyse de cette urine donne les résultats suivants :

Albumine	0 gr. 20
Sucre	néant
Urée	18 gr. 60
Chlorures	10 gr. 18
Phosphates	2 gr. 10
Phosphore organique (en P ² O ⁵).	0 gr. 201

Le coefficient de Maillard est de 12,60 0/0.

L'urée du sang prélevée la veille donne le chiffre de 0,55 0/00.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

9 Janvier.. — Le lendemain la desquamation est intense sur tout le corps qui s'exfolie en larges lambeaux.

Le malade a émis 2 l. 205 d'urine dont l'analyse donne les résultats suivants :

Albumine	Traces
Phosphates (en P ² O ⁵)	0 gr. 97 0/0
Chlorure de sodium	11 gr. 35 0/00
<i>Le coefficient de Maillard est de ..</i>	<i>14 0/0</i>

Comme le jour précédent l'examen microscopique des urines montre quelques leucocytes (5 à 6 par champ sans centrifugation) alors que la cause d'erreur du pus du phimosis a été éliminée, des cristaux de phosphate ammoniacomagnésien et surtout une oxalurie très intense (le dépôt au fond du bocal était cristallin à la vue).

12 Janvier. — On pratique dans le sang le dosage du phosphore qui donne les résultats suivants : phosphore minéral, 4 centigrammes ; phosphore total, 32 centigrammes (pour 1.000).

Les squames prélevées ont été examinées par M. le Professeur Morel. On trouvera plus loin les résultats détaillés de cet examen qui révéla l'existence de l'acide phosphorique et peut-être de l'acide phosphoreux et l'absence d'hydrogène sulfuré et de sulfures.

L'évolution par la suite fut très simple : l'affection ressemblait à une érythrodermie généralisée. La desquamation se fit en squames de plus en plus fines. Au niveau du sein gauche on put craindre pendant quelques jours la formation d'un abcès superficiel, mais l'inflammation se résorba.

Le 6 février, le malade quitta le service, ne desquamant presque plus.

A la lumière de ces deux observations et des renseignements qui ont pu être obtenus sur les malades

soignés à l'infirmerie, il nous semble possible de décrire cette dermite.

L'affection débute par les parties découvertes : les mains, les avant-bras, les conjonctives sont les premiers atteints. Au niveau du tégument, c'est tout d'abord un simple érythème. En même temps, la muqueuse oculaire est atteinte de conjonctivite aiguë (petites concrétions à la base des cils le matin au réveil, hyperémie de la muqueuse, sensation de gravier roulant, douleur, photophobie).

L'érythème, tout d'abord localisé, devient très vite diffus et, au bout de 12 à 24 heures, a gagné tout le corps. Les lésions ne s'en tiennent pas là. Quelques bulles apparaissent; ces quelques bulles à leur tour se généralisent, crèvent en donnant naissance à des ulcérations, à des puits, d'où s'échappe un liquide gommeux, jaune clair, qui devient bientôt louche par transformation purulente.

Les téguments du malade présentent à ce moment différents aspects ; par endroits, c'est un simple érythème, lequel s'accompagne cependant, toujours, de petits soulèvements épidermiques ; ailleurs, sur un fond érythémateux, s'élèvent des pustules très inégales en grosseur, les unes simples pustulettes de la grosseur d'un grain de mil, les autres atteignant celle d'une noix ; plus loin, aspect franchement eczématoidé ; en d'autres points, enfin, où la dermite est particulièrement sévère, aspect nécrotique gangréneux ; il s'est produit, en ces points, une véritable nécrose épidermique, nécrose d'ailleurs superficielle. Les régions les plus atteintes sont, peut-être, les plis

du coude, la face externe des cuisses, les régions trochantériennes et coxales.

24 heures après environ, vésicules et pustules ont disparu ; la desquamation s'amorce ; les squames sont grasses et épaisses. Cette desquamation devient rapidement intense et généralisée et la dermite tourne ainsi à l'érythrodermie exfoliatrice généralisée qui dure plusieurs jours. Les squames, d'abord très larges, deviennent de plus en plus fines.

Les muqueuses, et en particulier les muqueuses génitales, sont tuméfiées, exception faite de la muqueuse anale qui a conservé son intégrité.

Il faut compléter ce rapide aperçu en rapportant les signes subjectifs qu'accusent les malades.

C'est tout d'abord une sensation pénible de gorge sèche s'accompagnant d'une soif très intense ; le malade boit sans cesse sans parvenir à l'apaiser.

Son corps est secoué de frissons.

Les douleurs sont très violentes et lui font éviter le moindre mouvement. Ces douleurs sont du type des brûlures généralisées.

Le malade a une tendance syncopale marquée. A distance, il répand une odeur alliacée caractéristique qui, jointe aux anamnétiques de la maladie et à ses signes objectifs, fait faire facilement le diagnostic.

Tous ces signes s'amendent rapidement. Au bout de 6 à 7 jours, l'odeur alliacée persiste, mais les signes fonctionnels ont disparu, la desquamation s'amorce et, dès ce moment, se poursuit régulièrement.

Ce tableau clinique rappelle d'assez près l'aspect

caractéristique des soldats atteints durant la guerre de brûlures par les gaz de combat et plus particulièrement par l'ypérite.

Mise en évidence des composés phosphores

MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET ont cherché à mettre en évidence la présence de composés phosphorés chez les malades. Voici les résultats obtenus :

Les deux sujets observés répandaient à distance une très forte odeur d'hydrogène phosphoré, bien qu'on leur eût changé complètement leurs vêtements qui n'étaient pas d'ailleurs leurs vêtements de travail. Alors que cette odeur semblait d'ailleurs avoir complètement disparu, il suffisait d'un badigeonnage à l'huile ou d'une application de vaseline sur la peau pour la faire reparaître.

On n'a pu recueillir assez du liquide des phlyctènes pour y faire pratiquer des recherches chimiques. Mais, par contre, après l'affaissement des bulles, leur toit a pu être pris. Ces fragments de peau ont été confiés à M. le Professeur MOREL, qui a bien voulu les analyser. Les résultats de ses recherches ont été les suivants :

« La peau présente un aspect de peau macérée que le simple traitement par l'eau entraîne en pseudo-solution en quantité considérable. On obtient des protides qui ressemblent aux acides-albumines ou syn-tonines qui sont décrits comme les produits d'action

des acides minéraux dilués sur les protéiques au début de leur action hydrolysante. Ces substances sont difficilement coagulables par la chaleur ou même par l'acide trichloracétique à 20 %, de sorte que les difficultés que l'on rencontre dans leur élimination apportent une gêne dans l'étude chimique du liquide, en particulier dans la recherche des corps minéraux. En épuisant des fragments de peau par une solution d'acide trichloracétique à 20 %, on a pu déceler dans celle-ci nettement l'ion ortho-phosphorique.

Mais, la présence de petites quantités de matières protéiques qu'on n'a pas pu éliminer de la solution empêche d'être affirmatif sur la présence de l'ion phosphoreux.

Il n'a pas été possible de déceler la présence des ions sulfhydrique et sulfophosphoreux de LEMOINE. En particulier, on peut affirmer l'absence d'hydrogène sulfuré et de sulfures ».

On a vu dans l'observation II que le dosage du phosphore pratiqué dans le sang du malade, 5 jours après son entrée à l'hôpital, soit 6 jours après la généralisation de l'éruption, a donné les chiffres par litres de 4 centigrammes pour le phosphore minéral et de 32 centigrammes pour le phosphore total.

Dans la même observation, les chiffres trouvés dans les analyses des urines pour les phosphates et le phosphore organique ont été rapportés. A son entrée dans le service, c'est-à-dire le lendemain de la généralisation de son éruption, le malade, M..., Thomas, urinait 1 litre avec 2 gr. 10 de phosphates et 0 gr. 201 de phosphore organique (exprimé en P^2O^5).

Nous nous occuperons d'abord de ce dernier chiffre. Il paraît très élevé si on le compare aux chiffres donnés comme normaux par les auteurs. Voici d'ailleurs la liste de ces chiffres (par 24 heures) :

15 milligrammes..	YUNGBURG et PULCHER.
15 à 20 milligrammes..	LÉPINE et EYMENNET.
17 à 21 milligrammes..	FLEURY et SUTU.
30 à 120 milligrammes..	HORST CÆRTEL.
42 à 60 milligrammes..	ZUEGLER.
60 à 80 milligrammes..	CHAPELLE.

Le chiffre le plus élevé est celui de HORST CÆRTEL, qui donne 120 milligrammes. Or, nous avons obtenu, en 24 heures, 0 gr. 201 chez notre malade. Il nous est donc permis de considérer ce chiffre comme anormal.

Si nous considérons maintenant le taux des phosphates urinaires, nous voyons qu'il est un peu plus élevé que celui donné généralement comme normal : 2 gr. 10, au lieu de 1 gr. 86, chiffre d'A. GAUTIER indiqué habituellement par les auteurs.

Ceci étant dit, il nous reste à comparer les résultats des dosages qui ont été pratiqués dans le sérum sanguin avec les chiffres que l'on a obtenus chez des sujets normaux.

H. LABBÉ donne, d'après SCHMIDT, 15 à 24 milligrammes de P_2O_5 par 100 centimètres cubes et d'après GOURAUD les taux moyens suivants :

Phosphore total	0,255
Phosphore des phosphates	0,134
Phosphore organique	0,119

Les chiffres que nous avons obtenus seraient donc inférieurs à ceux-ci pour le phosphore minéral (4 cgr.

au lieu de 13) et supérieurs pour le phosphore organique (28 cgr. au lieu de 11) et pour le phosphore total (32 cgr. au lieu de 25). Mais, il nous semble qu'il est impossible de tirer argument de ce dernier chiffre, car, en effet, si SCHMIDT et GOURARD donnent des chiffres moyens inférieurs à celui que nous avons noté, il n'en est pas moins vrai que ce n'est qu'un chiffre moyen et que le dernier auteur notamment a obtenu le résultat qu'il publie en apportant en même temps des taux de 27, 28 et même 36 centigrammes chez des sujets considérés comme normaux. Ce dernier chiffre constitue peut-être une exception, mais il nous empêche néanmoins de tirer argument de celui que nous avons obtenu. En effet, si nous examinons des chiffres donnés plus récemment par A. MOREL et F.-K. AALAM, après une série de dosages, nous voyons qu'il n'est pas exceptionnel de voir chez l'homme normal, pour le phosphore total, la dose par litre de sang dépasser 30 centigrammes. Quatre sur huit des dosages de ces auteurs ont même donné des chiffres supérieurs au nôtre.

MM. A. MOREL et F.-K. AALAM ont également recherché chez les sujets normaux le rapport entre le phosphore organique et le phosphore inorganique du sang ; ce rapport, d'après leurs résultats, oscille entre 5,7 et 7,7. Chez notre malade, il était de 7.

Enfin, nous signalerons que les doses que ces derniers auteurs donnent pour le phosphore organique et pour le phosphore inorganique sont beaucoup plus proches de celles que nous avons obtenues dans notre cas que les doses des auteurs précédemment cités,

Nous croyons que c'est surtout sur ces derniers chiffres qu'il faut tabler, car les méthodes modernes de dosage sont certainement plus sensibles que celles employées par les anciens auteurs.

Il nous semble que de cette recherche des composés phosphorés chez les malades, il faut conclure que l'on en trouve une quantité notable dans l'épiderme desquamé. Il serait plus intéressant certainement de pratiquer leur recherche dans le liquide des phlyctènes que dans leurs parois. Ces composés passent-ils dans le milieu intérieur en quantité suffisante pour l'altérer et provoquer des lésions viscérales? Il est difficile de répondre à cette question pourtant fort importante. Les chiffres des dosages que nous apportons peuvent se discuter. Pourtant ceux obtenus par l'analyse des urines, le jour même de l'entrée du malade dans le service, donc le lendemain de la généralisation de l'éruption, semblent bien élevés et anormaux. Il aurait été intéressant de pouvoir pratiquer le même jour une ponction veineuse afin d'obtenir ceux du sang. Malheureusement, on fut obligé d'attendre 5 jours pour faire cette opération. D'ailleurs, ces chiffres ne peuvent pas être très élevés en raison de la faible proportion de phosphore absorbé, de la facilité qu'a ce phosphore d'être disséminé dans tout l'organisme, d'une part, et, d'autre part, l'acide phosphorique peut rester fixé dans les régions lésées de la peau sur les albumines et n'être éliminé qu'à la longue par le sphacèle et la desquamation épidermique (l'odeur qui réapparaît après application de corps gras est en faveur de cette hypothèse), enfin le phos-

phore absorbé est éliminé facilement par les reins. D'ailleurs, il ne faut pas oublier qu'une grande partie peut s'éliminer sous la forme d'hydrogène phosphoré très volatil. Pour toutes ces raisons, l'interprétation des résultats des dosages est difficile.

CHAPITRE III

Expérimentation

M. le Professeur MOREL, qui avait été consulté au début des recherches entreprises par MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET, avait donné l'explication suivante de la production des lésions : « Sous l'action de l'eau des tissus et activé par les catalyseurs biologiques des téguments, le sesquisulfure de phosphore, qui est instable, se transforme. L'hydrogène sulfuré est éliminé immédiatement. L'hydrogène phosphoré doit s'éliminer progressivement ; c'est lui qui donne l'odeur que répandent les malades. Il ne reste que la partie phosphoreuse de la molécule, c'est-à-dire l'acide phosphoreux qui a été oxydé en acide phosphorique. »

Les premières expériences ont été dirigées vers la reproduction des lésions chez l'homme ; MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET y sont parvenus aisément.

1. — *Expérimentation chez l'homme*

MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET ont présenté, à la réunion dermatologique de Lyon, le 24 janvier 1929, deux sujets porteurs de lésions absolument semblables à celles que présentaient les deux premiers malades. Nous empruntons à ces auteurs tout ce qui se rapporte à l'expérimentation chez l'homme. Voici d'ailleurs ce qu'ils écrivaient à ce moment :

« Nous avons disposé, il y a exactement une semaine, sous un verre de montre, sur la région pectorale droite du premier sujet, une couche très légère de produit en poudre. C'est au bout de 5 jours seulement qu'il a commencé à provoquer un léger érythème qui s'est accentué ensuite. Nous avons constaté, ce matin seulement, l'existence de petites pustules, surtout péripilaires, qui reproduisent bien les lésions spontanées. Nous avons obtenu ce résultat en 7 jours sous un verre de montre soigneusement fixé avec du leucoplaste. Le second sujet a subi une application après un badigeonnage avec une huile végétale (huile de noyaux) sur la région deltoïdienne droite. Le lendemain, il présentait un érythème intense et le surlendemain des pustules. Actuellement, un bourrelet érythémateux, surmonté de pustules, limite l'étendue de l'application dont le centre montre la nécrose épidermique. Les deux sujets présentaient une peau normale et n'étaient pas hospitalisés pour des affections cutanées. »

Ces deux expériences montraient qu'il était facile de reproduire les lésions. Dans la première, le produit était simplement déposé sur la peau. Il était maintenu en place par un verre de montre fixé par du leucoplaste, mais, *celui-ci ne couvrait pas tout le bord du verre et le produit pouvait rester en contact avec l'air extérieur*. Dans ces conditions, 7 jours avaient été nécessaires pour voir apparaître les vésicules et l'érythème n'était survenu qu'au bout de 5 jours. Dans le second cas, le produit était disposé sur une peau préalablement enduite d'un corps gras et maintenu en place par un pansement fait d'une compresse de gaze (pliée 3 fois, soit 8 épaisseurs) et de quelques tours de bandes. En 24 heures, l'érythème survint et en 48 heures toute la surface était pustuleuse. Il était donc permis de supposer que l'huile favorisait la formation des lésions et peut-être aussi l'air, puisque la seconde expérience laissait beaucoup plus le sesquisulfure de phosphore en contact avec lui.

Pour éclairer ces points, les auteurs de ce travail ont institué de nouvelles expériences. Dans une nouvelle série, ils ont recherché l'action de l'air atmosphérique. Deux nouveaux sujets ont eu des applications du produit sur les régions deltoïdiennes sous des verres de montre qui ont été fixés par de larges bandes de leucoplaste qui fermaient hermétiquement ces verres. Le produit était ainsi en vase clos. Chaque jour les sujets étaient surveillés. Aucune modification de la peau ne fut observée. Au bout de trois semaines, ces dispositifs furent enlevés. On constata

un très léger érythème dans la partie supérieure du cercle et en bas, seulement au point où le produit s'était ramassé, une légère ulcération dessinant le rebord du verre et n'intéressant que l'épiderme.

Deux autres malades ont reçu sur les bras et sur les jambes des applications du produit sous des compresses de gaz fixées par du leucoplaste. En une huitaine de jours, on put observer des lésions vésiculeuses sur un fond d'érythème apparu entre le cinquième et le septième jour. Après l'apparition de l'érythème, il y avait encrage des follicules pileux autour desquels le produit formait un petit cône, vers le huitième ou le dixième jour les vésico-pustules apparaissaient.

De cette première série d'expériences, nous croyons pouvoir conclure que l'air atmosphérique est indispensable pour la production des lésions. C'est probablement à la suite de sa transformation par l'oxygène de l'air que le produit devient irritant pour la peau.

Dans une seconde série d'expériences, ils ont recherché le rôle de l'eau. Deux sujets ont reçu sur les régions deltoïdiennes, préalablement mouillées, des applications de sesquisulfure de phosphore, maintenues par des compresses de gaze. Un autre a reçu dans les régions pectorales des applications dans les mêmes conditions, mais sous des verres de montre non hermétiquement clos. Les résultats obtenus sont en tous points comparables à ceux que donne le produit appliqué sur la peau sèche, quoique les compresses aient été humectées d'eau chaque jour. Un autre sujet a porté pendant 3 semaines des verres de

montre remplis d'eau et de sesquisulfure de phosphore sur chaque région pectorale (ils étaient hermétiquement clos par des bandes de leucoplaste) sans présenter de lésions.

Il ne nous semble donc pas que l'eau, et, par conséquent la sueur, joue un rôle dans le mécanisme de l'affection.

Dans une troisième série d'expériences, les auteurs ont recherché le rôle des corps gras.

Un nouveau sujet a reçu une application sur une région deltoïdienne après badigeonnage à l'huile de paraffine. En 48 heures, les lésions habituelles apparurent sans différence appréciable des deux côtés. Chez un deuxième sujet, le même résultat fut obtenu après application de vaseline. Ces expériences étaient faites sous des compresses de gaze.

Chez un troisième sujet, le produit avait été appliqué après badigeonnage à l'huile de noyaux sous un verre de montre hermétiquement clos. Au bout de 48 heures, un léger érythème apparut ; au bout de 10 jours, la partie supérieure du cercle était très rouge et la partie inférieure formait une vaste pustule. Le lendemain, le verre de montre étant enlevé, on put voir que toute la surface présentait un épiderme mortifié sous lequel existait un caséum blanchâtre, épais, qui, enlevé, laissait un derme à nu par place avec des ulcérations polycycliques entre des points blanchâtres péripilaires très surélevés. La lésion nettoyée, il s'écoulait une sérosité limpide de toutes les érosions laissées par les phlyctènes.

Ainsi, en présence d'un corps gras, le produit donne

très rapidement des lésions, même à l'abri de l'oxygène de l'air, mais, dans ce dernier cas, elles sont plus longues à se constituer.

On s'est proposé ensuite de voir si les sujets étaient sensibilisés par une première atteinte. Chez trois de ceux qui avaient présenté des lésions après une première application, une seconde a été faite dans les mêmes conditions (sous un pansement de gaze, sur une peau non préparée). Dans deux cas, les résultats ont été les mêmes que ceux obtenus habituellement par les applications de cette sorte.

Chez le troisième sujet, au contraire, la seconde application a donné des lésions qui tendaient à se généraliser loin de la région en contact avec le produit. Voici d'ailleurs la note rédigée à ce moment-là sur cette expérience :

R..., 35 ans, entré pour orchite blennorragique actuellement complètement guérie, reçoit le 2 février une application de sesquisulfure de phosphore sur la région deltoïdienne droite sous un pansement de gaze. Cinq jours après on constate un érythème avec encrage des follicules pileux. Deux jours après des vésico-pustules se développent sur l'érythème. Au dixième jour, alors que les lésions sont bien typiques on arrête l'évolution de l'affection par des pansements humides avec une solution de permanganate de potasse et de bicarbonate de soude. Au bout d'une semaine la peau au point d'application est normale sauf un très léger érythème.

Le 20 mars on fait une application dans les mêmes conditions expérimentales sur la malléole droite sur une étendue d'une petite paume de main. Le 24 mars on constate un léger érythème. Deux jours après, les vésico-pustules commencent à apparaître, le lendemain elles sont très nombreuses et con-

fluent en plusieurs points. A ce moment-là les lésions réalisées sont absolument typiques.

Le 28 mars on remarque qu'il s'est formé un abcès superficiel de la grosseur d'un haricot dans la région du tendon d'Achille.

Le 1^{er} avril un autre abcès de la même grosseur se forme sur la face externe du pied au-dessus de la malléole. A ce moment-là on rédige la description suivante des lésions observées :

Les lésions se sont étendues autour du point d'application du produit à la face dorsale du pied jusque sur la plante et en remontant sur la jambe au creux poplité et sur la partie interne et inférieure de la cuisse. Elles se présentent autour de la surface d'application sous la forme d'une dermite congestive, violacée, oedémateuse, couverte d'éléments papuleux, vésiculeux et même phlycténulaires, mais à contours irréguliers. A distance il s'agit d'éléments papuleux ou papulo-vésiculeux, rouges, violacés, séparés les uns des autres.

Le sujet dit que c'est dans la nuit que l'extension des lésions s'est produite. Il en a été averti par une sensation de prurit.

Dans la journée, malgré le traitement immédiatement institué sur les lésions malléolaires l'extension se poursuit sur les bourses, sur la verge et sur la cuisse droite. Le lendemain on note que les lésions papuleuses et papulo-vésiculeuses se sont développées mais d'une façon beaucoup plus discrète au niveau et autour de la malléole interne gauche. On trouve également quelques éléments isolés sur la face dorsale des mains. Ces lésions sont prurigineuses, mais on ne trouve pas de sérosité puriforme dans les vésicules ou dans les phlyctènes.

Le 3 avril, une éruption purpurique se développe qui débute par la face interne de la jambe gauche et qui s'étend bientôt à la cuisse et au membre inférieur opposé.

Le 4 avril il s'agit d'une véritable dermite purpurique sur la jambe droite. Les vésicules des lésions à distance sont remplies d'une sérosité purulente. Beaucoup se rompent ce jour-là.

Tout rentre dans l'ordre les jours suivants et le 9 avril

on note que les lésions desquamant tandis que le purpura disparaît. Le sujet guérit très simplement au bout de quelques jours.

L'examen général montre un foie normal. Le coefficient de Maillard pratiqué à deux reprises donne des chiffres normaux. Le malade nie l'éthylisme et la syphilis, il n'a jamais quitté la France et n'a jamais eu le paludisme.

Chez tous les sujets on a prélevé du liquide des bulles aux différents stades. On n'a jamais vu de microbes à l'examen direct. Les cultures tentées sont restées stériles. La cytologie a toujours montré, dès le début de la formation, une formule mixte, les polynucléaires et les mononucléaires étant à peu près en nombre égal. Tout à fait au début quelques préparations ont pourtant montré quelques éosinophiles. Très rapidement on observe de la pycnose.

Le pus des deux abcès du sujet R... a donné les mêmes résultats. Les cultures en sont restées stériles.

II. — *Expérimentation chez l'animal*

Notre expérimentation a porté sur des animaux variés.

A. — EXPÉRIMENTATION SUR LE LAPIN.

Première série d'expérimentations. — Le 16 janvier 1929, un premier lapin est mis en expérience. Nous le rasons soigneusement dans la région dorsale.

Le 18, nous mettons sur la région épilée une pincée de sesquisulfure de phosphore. Nous maintenons le contact du produit avec la peau grâce à un verre de montre fixé avec du leucoplaste,

Le 19, nous enlevons le verre de montre.

Le 20, nous constatons l'apparition d'un érythème diffus qui s'accompagne de légères excorations qui semblent être des lésions de grattage.

Du 21 au 23, l'érythème s'accroît légèrement ; on peut constater en même temps un épaississement de la peau assez notable. A ce moment, l'animal dégage une forte odeur alliagée.

Le 24, l'épaississement de la peau augmente ; celle-ci se mobilise cependant avec facilité sur les plans sous-jacents.

Le 26, on remarque au niveau de l'application une légère desquamation.

Le 28, les téguments ont pris une teinte grisâtre. Les squames plus nombreuses et plus épaisses se détachent facilement.

Le 29, la teinte grisâtre subsiste à la périphérie de la zone traitée. Au centre, les squames étant tombées, la coloration est plus foncée et apparaît d'un beau bleu.

Le 30, cette coloration bleue gagne la périphérie qui à son tour se décape.

Le 1^{er} février, nous faisons une biopsie : nous prélevons un lambeau de peau comprenant du tissu sain et du tissu lésé.

Dans les jours qui suivent, nous voyons la coloration bleue se foncer progressivement et le 7 février elle est franchement noire.

Le 7 février, nous avons donc une région noire centrale, une région périphérique, non atteinte par le sesquisulfure de phosphore, blanche et

enfin la zone non épilée normalement recouverte de poils.

Le 8 février, la surface en contact avec le sesquisulfure de phosphore apparaît couverte de poils très solides, fauves, longs d'un demi-centimètre environ, alors que la région également rasée, mais n'ayant pas été en contact avec le produit, est indemne de toute prolifération pileuse.

Entre ces deux régions, il existe une délimitation nette, géométrique. Ces poils diffèrent d'ailleurs sensiblement des poils normaux qui présentent, en effet, à leur base, un fin duvet duvet qui manque dans les poils nouvellement poussés.

Durant les jours qui suivent, ces poils augmentent de longueur. Le 27, ils ont atteint 2 centimètres environ. La région avoisinante, également épilée mais non traitée par le sesquisulfure, est toujours aussi glabre.

Il nous faut compléter le compte rendu de cette première expérimentation par le résultat de la biopsie qui a montré une abondance anormale de bulbes pileux sans autre modification de la peau.

Deuxième série d'expérimentations. — Pensant que peut-être l'adjonction d'une substance inerte au sesquisulfure de phosphore modifierait les lésions produites et nous rapprocherait de celles que nous avons observées chez l'homme, nous avons fait sur un deuxième lapin des applications après avoir mélangé

le sesquisulfure : 1° à de l'eau ; 2° à de la vaseline stérilisée.

Le 6 février 1929, ce deuxième lapin est mis en expérience. En suivant toujours le même protocole opératoire, nous appliquons sur sa région dorsale droite un mélange de vaseline stérilisée et de sesquisulfure de phosphore, dont le contact est assuré par un tampon de coton fixé par du leucoplaste; sur la région dorsale gauche, nous appliquons un tampon de coton mouillé imprégné du produit et fixé comme de l'autre côté.

Nous ne reprendrons pas jour par jour les résultats obtenus: ceux-ci sont en effet superposables à ceux que nous avons rapportés à l'occasion de l'expérimentation chez le premier lapin (érythème, desquamation, teinte bleue, puis noire, et enfin prolifération pileuse).

Troisième série d'expérimentations. — Nous avons été conduits à faire cette troisième série d'expérimentations par les considérations suivantes : l'odeur alliagée constatée chez les deux lapins précédemment traités, permet de supposer qu'il se forme un produit de la famille des essences d'ail, produit dont la formation est, on le sait, favorisée par la présence de corps gras. Nous avons donc mélangé au sesquisulfure de phosphore deux corps gras : glycérine et huile d'olive.

Nous n'avons obtenu aucune modification dans la marche des lésions et l'odeur alliagée n'a pas été plus marquée que dans les expérimentations précédentes.

S'il nous fallait conclure à la suite de cette série

d'expériences, nous dirions que les lésions provoquées par l'application de sesquisulfure de phosphore sont des lésions primitivement érythémateuses et secondairement squameuses. L'adjonction d'eau de vaseline, de glycérine et d'huile d'olive ne modifie en rien les résultats.

B. — EXPÉRIMENTATIONS CHEZ LE CHEVAL.

Première série d'expérimentations. — Le 4 mars 1929, nous épilons un cheval en trois points, sur une surface de 20 centimètres environ. Le même jour, nous appliquons sur le premier point du sesquisulfure en poudre, sur le deuxième du sesquisulfure mélangé à de la vaseline stérilisée, enfin sur le troisième, un tampon de coton mouillé imprégné du produit. Le maintien est assuré, comme chez le lapin, par des verres de montre fixés par du leucoplaste.

Le 5 mars, nous enlevons tampons et verres de montre.

Durant les jours qui suivent, nous ne constatons aucune lésion, aussi minime soit-elle.

Le 1^{er} avril, seulement, la peau apparaît sensiblement épaissie et dès le lendemain desquame abondamment. Tout rentre rapidement dans l'ordre.

Deuxième série d'expérimentations. — Le 11 avril, nous faisons 3 applications de sesquisulfure de phosphore mélangé à de la vaseline. La première est maintenue jusqu'au 12 avril ; la deuxième est maintenue jusqu'au 15 avril ; la troisième est maintenue jusqu'au 17 avril,

- Jusqu'au 25 avril, nous ne relevons aucune lésion. Le 25 avril, nous notons un épaississement marqué de la peau au niveau de la première application, plus marqué au niveau de la deuxième, plus marqué encore au niveau de la troisième.
- Le 28 avril, apparition de croûtes dures très épaisses et brunes, plus nombreuses sur la région qui est restée en contact avec le sesquisulfure jusqu'au 17 avril que sur les deux autres.
- Le 30 avril, ces croûtes se recouvrent de squames épaisses et blanchâtres.
- Le 5 mai, elles présentent les mêmes caractères, mais le poil qui commence à repousser les masque en partie.

C. — EXPÉRIMENTATION SUR LE COBAYE.

- Le 12 mars, 2 cobayes sont soumis à des applications de sesquisulfure. Ce jour nous les épilons. Sur le premier, nous mettons en contact avec la peau un tampon imbibé d'eau et imprégné de sesquisulfure de phosphore. Le contact est assuré par du leucoplaste. Sur le deuxième, nous appliquons sur la peau un tampon enduit d'un mélange glycérine-sesquisulfure ; le contact est également assuré par du leucoplaste.

Nous aurions voulu faire une application de sesquisulfure de phosphore en poudre sur un troisième cobaye. La nécessité d'utiliser un verre de montre et la petitesse de l'animal ne nous l'ont pas permis,

Le 13 mars, nous enlevons les tampons et ne constatons aucune lésion.

Le 14 mars, léger érythème diffus chez le premier cobaye.

Le 15 mars, le deuxième cobaye présente à son tour un érythème léger semblable à celui du premier cobaye.

Le 16 mars, les poils commencent à repousser dans toute la région épilée.

Le 17 mars, la prolifération pileuse se fait plus intense, l'érythème devient moins net.

Le 23 mars, tout est rentré dans l'ordre. L'érythème a disparu et le poil a repris sa longueur habituelle.

A la suite de ces deux séries d'expérimentations, nous pouvons conclure que le cheval et le cobaye réagissent moins que le lapin à des applications de sesquisulfure de phosphore. Les lésions que l'on peut provoquer sont plus longues à se manifester et toujours plus bénignes et plus fugaces que chez ce dernier animal.

CHAPITRE IV

Anatomie pathologique

Au cours des expériences que nous avons décrites, des biopsies ont été pratiquées chez l'homme et chez l'animal.

A. — *Biopsies pratiquées chez l'homme*

On peut les grouper en différentes séries suivant qu'elles ont été faites sur un tégument simplement érythémateux, sur un tégument déjà eczématisé ou enfin sur une peau couverte de pustules. Tous les fragments prélevés ont été fixés grâce au liquide de Bouin et au formol salé. Les coupes ont été colorées par l'hématéine-éosine-safran et par le tri-chrome de MASSON.

1^{re} SÉRIE DE BIOPSIES (*Lésions simplement érythémateuses*).

L'examen microscopique a montré un épiderme atteint d'une desquamation intense sans parakéra-

tose. Au-dessous de ces squames, on a pu voir un corps de MALPIGHI légèrement enflammé et œdématisé et on n'a pu retrouver que des traces de la couche granuleuse.

Le derme présentait une infiltration étendue, surtout dense autour des vaisseaux et formée, pour la plus grande partie, de mononucléaires, de cellules conjonctives jeunes, de quelques éosinophiles et de quelques rares polynucléaires.

L'hypoderme ne présentait aucune lésion.

2^e SÉRIE DE BIOPSIES (*Lésions un peu plus marquées*)

L'épiderme présente, en plus des lésions déjà signalées, une hyperkératose nette. On ne trouve plus trace de couche granuleuse. Les corps muqueux de MALPIGHI sont aplatis.

La desquamation de l'épiderme, l'infiltration du derme et l'intégrité de l'hypoderme sont les mêmes que dans la première série de biopsies.

3^e SÉRIE DE BIOPSIES (*Lésions encore plus avancées*)

L'épiderme est semblable à l'épiderme des coupes précédentes. L'infiltration et l'œdème du corps muqueux de MALPIGHI sont beaucoup plus marqués. En faisant varier le champ du microscope, on peut voir, en plein corps muqueux de MALPIGHI, des petites cavités remplies de globules blancs qui sont, pour la plupart, des mononucléaires avec, de ci de là, quelques éosinophiles. Ces points indiquent évidemment une dégénérescence et marquent aussi que ce sont là des points où l'inflammation est maximum.

B. — *Biopsies pratiquées chez l'animal*

Des biopsies ont également été pratiquées chez le lapin. Nous avons prélevé du tissu sain et du tissu lésé atteint seulement d'érythème. A l'examen microscopique, nous avons seulement constaté une plus grande abondance de bulbes pileux dans la région soumise à l'action du sesquisulfure de phosphore. A part ceci, nous n'avons remarqué aucune lésion inflammatoire au niveau de l'épiderme ou au niveau du follicule pileux.

En résumé, il s'agit : *a)* chez l'homme, d'une inflammation banale, dont l'intensité est fonction de l'ancienneté des lésions ; *b)* chez le lapin, d'une prolifération anormale des bulbes pileux sans réaction inflammatoire, même minime.

CHAPITRE V

Pathogénie

D'après les observations et le résultat de recherches que nous avons rapportés, nous allons essayer de dégager la pathogénie de cette affection.

Du fait que seuls les ouvriers préposés à la manutention du sesquisulfure de phosphore ont montré des lésions, on peut conclure que c'est la poudre qui en est responsable.

La présence de l'air est, nous l'avons vu, nécessaire.

Les lésions sont enfin plus marquées et plus précoces lorsque l'on fait agir le produit, en présence de corps gras.

Il semble que les peaux naturellement grasses, soient plus portées à faire des éruptions ; de toute façon, si tous les individus réagissent à la longue à une application de sesquisulfure et si on a pu fixer à 7 jours sa durée moyenne nécessaire pour obtenir des lésions, il n'en reste pas moins évident que cette

durée varie avec les individus : si ceux-ci ont une peau naturellement grasse, cette durée sera plus courte et l'éruption sera plus marquée que si la peau est naturellement sèche.

Recherchons le mécanisme d'action du sesquisulfure lorsqu'il est arrivé dans le derme. D'après M. le Professeur MOREL, on peut invoquer deux mécanismes d'action différente :

Première hypothèse. — Dans une première hypothèse, on peut n'envisager que la formation de produits minéraux. Il est possible d'admettre que le produit par un chimiotactisme positif, fait un appel de globules blancs et ce sont ces globules blancs, par l'action de leurs diastases saponifiantes, c'est-à-dire hydrolysantes, qui vont dégager de l'hydrogène phosphoré et un acide phosphoreux analogue au PO_2SH^3 . Il est alors vraisemblable d'admettre que ce sont ces agents, certainement toxiques, irritants et caustiques, qui agissent pour produire les lésions constatées. Ces corps ne sont évidemment pas très stables, ils sont avides d'oxygène et les agents d'oxydation doivent les transformer en acide phosphorique et en acide sulfurique.

Si l'on ajoute des alcalins auxdits agents d'oxydation les acides produits seront neutralisés et éliminés sans effectuer d'action nocive, d'où l'idée directrice qui a amené MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET à employer pour le traitement de l'affection des oxydants doux additionnés d'alcalins non caustiques, tels que le bicarbonate de soude, en s'inspirant ainsi des formules préconisées durant la guerre pour le traitement des brû-

tures par l'ypérite, laquelle est un corps sulfuré contenant, dans la partie organique de la molécule, des éléments électro-négatifs susceptibles, eux aussi, sous l'action des globules blancs, de donner naissance à des produits caustiques acides mais qui peuvent être détruits et éliminés par l'action des oxydants doux, en particulier alcalins, non caustiques.

Deuxième hypothèse. — Dans une deuxième hypothèse, on peut envisager l'action possible du sesquisulfure de phosphore sur les corps organiques qui pourraient peut-être donner naissance à des corps du groupe des éthers sulfhydriques, les uns, éthers acides du groupe des mercaptans, et les autres, éthers neutres du groupe des sulfures dont nous connaissons le sulfure d'allyle, constituant de l'essence d'ail, le sulfure de vinyle, constituant également de la même essence et dont nous connaissons aussi comme exemple le sulfure d'éthyle dichloré, type des vésicants, plus connu sous le nom d'ypérite.

On donne comme mode de formation des mercaptans la substitution de l'oxygène des alcools par le soufre au moyen du pentasulfure de phosphore. Par exemple :



Alcool éthylique

+ Pentasulfure de P = Ethyl mer captan +

Anhydride phosphorique

et l'on donne comme méthode de préparation des sulfures d'alcoyles l'action du pentasulfure de phosphore sur les éthers oxydes :



Oxyde d'éthyle=Sulfure d'éthyle

Bien qu'il s'agisse là de pentasulfure et non de sesquisulfure on peut supposer à ce dernier des propriétés analogues et il y a là également de nouvelles recherches de chimie organique et également de nouvelles recherches de pharmacodynamie pour l'essai des effets des corps organiques sulfurés qu'on pourra obtenir sur des cellules.

Mais il nous semble plus probable que c'est le premier mécanisme exposé qui doit être retenu.

On pourrait peut-être interpréter par la production d'un corps comme le sulfure d'allyle à odeur alliagée le fait qui nous a frappé dans les observations du dégagement d'odeur alliagée que présentaient les malades quand on leur faisait des applications d'huile sur la peau qui avait fixé du sulfure de phosphore. Ce ne sont là que des indications de travaux. Mais nous les croyons assez bien étayées par des raisonnements chimiques pour les considérer comme devant nous diriger dans nos recherches ultérieures.

Il nous reste, avant d'achever ce paragraphe, à rechercher le mécanisme probable des lésions à distance du point d'application que présenta le malade en expérience, R...

Trois mécanismes nous semblent possibles.

C'est tout d'abord la diffusion à distance par les glo-

bules blancs chargés du produit toxique qu'ils vont diffuser en peau saine. C'est ensuite les modifications possibles du système nerveux sensitif du côté atteint par une substance minérale ou organique qui amèneraient des altérations nerveuses qui iraient impressionner les centres médullaires, provoquant ainsi une dermite d'origine du côté opposé.

Enfin la troisième hypothèse est celle du dégagement d'un corps volatil (hydrogène phosphoré probablement) qui donnerait des lésions à distance.

Il est difficile de trancher en faveur de l'un plutôt que l'autre mécanisme, pourtant la diffusion des éléments sur le dos des mains n'est guère en faveur de la troisième hypothèse non plus d'ailleurs que de la seconde.

CHAPITRE VI

Prophylaxie - Traitement

Nous avons vu que c'était les poussières qui étaient à l'origine de cette dermite ; il importe donc, avant toute chose, de lutter contre ces poussières.

Les usines qui emploient les ouvriers dont nous avons parlé, mises sans doute en garde par les accidents bénins qu'elles voyaient fréquemment se produire, ont compris la nécessité d'une protection individuelle et collective : le travail s'y fait sous un vaste hangard aéré et dans lequel se trouvent des hottes d'aspiration.

Les ouvriers sont obligés, par des contremaîtres, de se laver les mains à la fin de leur travail et avant d'aller aux water-closets. Ils revêtent pour travailler des vêtements spéciaux exclusivement réservés à cet usage. L'usine leur fit même donner, durant un certain temps, des gants de caoutchouc, mais, outre la gêne que leur port entraînait, les ouvriers ne les mettaient souvent qu'après avoir travaillé et les résultats ne furent pas ceux que l'on attendait.

On peut donc dire que des précautions furent prises ; mais il est bien évident qu'elles ne furent pas suffisantes, puisque deux cas sérieux de dermite ont pu être observés.

Il semble qu'on aurait dû complètement isoler le « moulin ». Une opération plus néfaste encore pour l'ouvrier est celle qui consiste à mettre le sesquisulfure de phosphore en bidon, à le peser et à procéder à un dernier tassement. Remplacer la main-d'œuvre par des procédés mécaniques serait évidemment une solution idéale ; devant l'impossibilité de cette réalisation, il semble qu'on pourrait obtenir un isolement des poussières par des appareils clos (hottes, châssis, avec ouverture pour les mains) permettant ainsi de réaliser avec un minimum de danger, l'opération de l'embarrillage et d'entraîner les poussières dans des cheminées d'aspiration menant à des collecteurs de poussières dont les modèles sont nombreux (recueille-poussières de Jouany, de Maniguet, cyclone Ransone, Sturtevant, etc.).

L'ouvrier devrait posséder une combinaison absolument close, bien ajustée aux poignets, aux chevilles et même au cou. Si les accidents oculaires devenaient plus nombreux, il faudrait, en outre, prescrire des lunettes à coquille.

Malgré toutes ces précautions, de nouvelles dermites de ce genre pouvant surgir, il importe de savoir comment traiter cette affection.

Il faudra tout d'abord prescrire l'interruption du travail et le repos. Contre les conjonctivites, on instituera, dès la première heure, un traitement local qui

consistera dans un lavage soigné de la conjonctive, avec de l'eau boriquée tiédie, suivi de l'instillation d'un collyre au bicarbonate de soude dans le cul-de-sac ou de son application avec un pinceau sous les paupières retournées.

On évitera, pour lutter contre ces éruptions cutanées, les applications de corps gras qui, nous l'avons vu, favorisent la production des lésions. On s'en tiendra aux oxydants doux additionnés d'alcalins non caustiques. MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET ont employé avec succès la solution suivante :

Permanganate de potasse	2 gs
Bicarbonate de soude	25 gs
Eau q. s. p.	1.000 cc.

On peut également faire des applications de chlorure de chaux bien sec. Il importe enfin de lutter contre la douleur par une thérapeutique analgésiante, de favoriser la diurèse et de surveiller l'état général.

Conclusions

1. — Le sesquisulfure de phosphore, utilisé dans la fabrication des nouvelles allumettes, est susceptible de déterminer, chez les ouvriers qui le manipulent, en dehors de conjonctivites fréquentes, une dermatose assez spéciale, qu'ont décrite les premiers MM. J. NICOLAS, J. GATÉ et J. ROUSSET.

2. — Il s'agit d'une dermatose d'abord localisée aux parties découvertes, puis rapidement diffuse. Sur un fond d'érythème se développe une multitude de vésiculettes qui, rapidement, deviennent des pustules par transformation purulente de leur contenu. Par endroits, les téguments ont un aspect nécrotique, gangréneux. Les muqueuses sont congestives. La douleur est de règle, la soif est intense. Rapidement, en vingt-quatre heures, les pustulettes se vident de leur contenu et la desquamation s'amorce. La dermatose tourne ainsi à l'érythrodermie exfoliatrice généralisée, qui dure plusieurs jours, avec, en fin de compte, *restitutio ad integrum* complète.

3. — Des analyses chimiques qu'ils ont pratiquées avec M. MOREL, MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET concluent à la présence d'une quantité notable des com-

posés phosphorés dans l'épiderme desquamé et à l'élévation du taux de ceux-ci dans les urines.

4. — MM. NICOLAS, GATÉ et ROUSSET ont pu, par application sur la peau saine, dans des conditions variées, de sesquisulfure de phosphore, reproduire chez l'homme sain des lésions absolument superposables à celles constatées en clinique.

5. — Les auteurs ont étudié, au point de vue anatomo-pathologique, les lésions déterminées par le sesquisulfure de phosphore au niveau des téguments.

6. — Ces différentes recherches (chimiques, expérimentales, anatomo-pathologiques), leur ont permis d'étudier le problème de la pathogénie des phosphorides cutanées et d'envisager d'une façon rationnelle la prophylaxie et le traitement de cette dermite professionnelle.

7. — Nos recherches personnelles ayant pour objectif la reproduction expérimentale chez l'animal des lésions cutanées déterminées chez l'homme par le sesquisulfure de phosphore, ont consisté dans l'application locale et dans des conditions expérimentales variées, de ce produit, sur le tégument de divers animaux :

a) Chez le *lapin*, par application du produit sur la peau épilée, on obtient un érythème rapide avec, au bout de quelques jours, épaississement de la peau et desquamation. Il y a de plus, au niveau du point d'application, une repousse plus rapide et plus intense des poils que dans les points voisins,

Le mélange du produit à un corps gras (huile d'olive), son application en milieu humide, ne modifie pas sensiblement les résultats.

b) Chez le *cheval* (produit sec, produit mélangé à un corps gras, produit en milieu humide), pas de réaction cutanée appréciable au moins immédiate. Ce n'est qu'au bout de 27 jours, l'application n'ayant duré que 24 heures, qu'on constate un épaissement des téguments avec desquamation par larges squames. En augmentant la durée de contact du produit (4 à 6 jours), on obtient une réaction cutanée plus rapide (13 à 8 jours).

c) Sur le cobaye, résultats plus rapides (48 heures à 3 jours). Il s'agit ici d'un érythème suivi de desquamation. L'humidité paraît activer les lésions.

De toute façon, comme chez l'homme, la durée d'application chez tous les animaux en expérience, l'addition de corps gras et d'eau chez le cobaye, paraissent intervenir dans la rapidité et l'intensité des réactions cutanées ; mais les téguments des animaux expérimentés restent bien moins sensibles que la peau humaine au sesquisulfure de phosphore et les lésions réalisées restent toujours discrètes.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
NICOLAS.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 9 Novembre 1929.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

- GOURAUD (F. Xavier). — Les échanges phosphorés dans l'organisme normal et pathologique des phosphaturiques. Paris, 1903. *Thèse médicale*, Paris, 1902-1903.
- LABBÉ (H.). — *Analyse chimique du sang*. Masson, édit.
- MOISSAN (Henri). — *Traité de chimie minérale*, tome I Métalloïdes, Paris, 1904, Masson éditeur, p. 780.
- MOREL (A.) et F. K. AALAM. — Sur la répartition du phosphore en formes inorganiques et organiques dans le sang humain au cours de la tuberculose pulmonaire. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. xcviii, p. 1345.
- J. NICOLAS, J. GATÉ et J. ROUSSET. — Phosphorides cutanées. Dermite de cause externe nouvelle. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1929, n° 3, mars, p. 218.
- J. NICOLAS J. GATÉ et J. ROUSSET — Sur une dermite professionnelle nouvelle observée dans l'industrie du phosphore. *IV^e réunion de la commission internationale permanente des maladies professionnelles*. tome II, Rey édit., Lyon.
- J. NICOLAS, J. GATÉ et J. ROUSSET. — Phosphorides cutanées. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*. Masson éditeur, septembre 1929.
- C. RASH. — Om en Hùdlidelse fremkaldt af Tåndstikker. *Ugesterift for dager*, tome 80, p. 258, 1918.
- VON RICHTER. — *Traité de chimie organique*. Baudry et Cie, Paris, 1910, tome 1, pp. 178 et 179.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	11
<i>Chapitre Premier.</i> — Etude chimique et préparation du sesquisulfure de phosphore.....	13
<i>Chapitre II.</i> — Etude clinique.....	17
<i>Chapitre III.</i> — Expérimentation.....	31
<i>Chapitre IV.</i> — Anatomie pathologique.....	45
<i>Chapitre V.</i> — Pathogénie.....	49
<i>Chapitre VI.</i> — Prophylaxie, traitement.....	55
Conclusions.....	59
Bibliographie.....	61

